

А.Г.Захаренко

## **ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ДНК ГЕНЕРАТИВНЫХ КЛЕТОК МУЖЧИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА МАКРОЛИДАМИ**

Витебский государственный  
медицинский университет

*В связи с большой актуальностью проблемы бесплодия, было проведено исследование показателей хроматингетерогенного теста генеративных мужских клеток у лиц, получавших лечение макролидами. Используемый тест основан на свойстве флюорохром-акридин-оранжевого красителя давать зеленое свечение при связывании с нормальной ДНК, тогда как контакт с денатурированной ДНК проявляется желто-оранжево-красным свечением.*

*Анализ полученного исследования показал, что макролиды характеризовались низким уровнем токсического действия на половые клетки ( $p < 0,05$ ) и могут быть рекомендованы, как препараты выбора, для лечения хламидиоза у молодых мужчин, не имеющих детей.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

За последние 50 лет во всем мире наблюдаются негативные тенденции изменения качества спермы у мужчин репродуктивного возраста. Наиболее часто это обусловлено воздействием инфекционных агентов на генеративные клетки и факторов внешней среды, в первую очередь химических соединений, среди которых не последнюю роль играют лекарственные средства. Особый интерес представляет изучение влияния антибиотиков на половые клетки мужчин, учитывая их повсеместное, частое, иногда необоснованное, применение у молодых мужчин (лечение инфекций передающихся половым путем (ИППП), хеликобактерной инфекции). В связи с тем, что вопрос побочного эффекта многих фармакологических средств на половые клетки изучен недостаточно [1,4],

представляет интерес проведение целевого исследования ряда лекарственных средств (ЛС) на токсическую активность по отношению к генеративным клеткам особенно, используемых для лечения заболеваний мочеполовых путей, в частности, антибиотиков из группы макролидов. Они являются препаратами выбора для лечения урогенитального хламидиоза - довольно распространенного заболевания [2,5].

Целью работы было изучение показателей хроматингетерогенного теста на семенной жидкости при использовании макролидов в рекомендуемых терапевтических дозах у больных хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта.

### **МЕТОДЫ**

Для исследования состояния ДНК сперматозоидов человека был использован хроматингетерогенный тест [3]. Этот метод основан на свойствах флюорохром-акридин-оранжевого красителя давать зеленое свечение в состоянии, связанном с натуральной и нормальной ДНК. При контакте с денатурированной ДНК выявляется желто-оранжево-красное свечение. Этот тест позволяет визуально охарактеризовать состояние мужских половых клеток. Показано, что аномально высокий процент (более 30%) денатурированных ДНК головок сперматозоидов сочетается с пониженной способностью к оплодотворению [3]. Высокий процент сперматозоидов, дающих зеленое свечение, свидетельствует о высокой биологической продуктивности половых клеток.

Свежеполученную сперму в количестве 1 мл смешивали с 3 мл стерильного раствора Тироде (раствор Рингера с хлоридом магния и фосфатом натрия) с последующим центрифугированием в течение 5 минут при 1300 оборотах в минуту. Надосадочную жидкость сливали, добавляли раствор Тироде (3 мл) и центрифугирование повторяли. После удаления надосадочной жидкости делали толстые мазки из осадка на предметных стеклах, с последующим их высушиванием на воздухе (в течение 20 минут). Полученные препараты

фиксировали в жидкости Карнуа (этиловый спирт, хлороформ и ледяная уксусная кислота в соотношении 6:3:1 на протяжении 2 часов. На зафиксированные препараты наносили 2-3 мл акридинового-оранжевого и выдерживали 5 минут. Полученные препараты промывали дистиллированной водой, накрывали покровным стеклом и рассматривали под микроскопом.

В качестве испытуемых были лица (60 мужчин), принимавших по показаниям (хламидиоз нижних отделов урогенитального тракта) эритромицин (n=12), кларитромицин (n=12), рокситромицин (n=12), мидекамицин (n=12), азитромицин (n=12). Группу интактного контроля составляли лица, проходившие анонимное обследование на биологическую продуктивность сперматозоидов, не предъявляющие жалоб и объективно здоровые (10 человек). Суточная доза эритромицина составляла 2,0

г., кларитромицина – 1,0 г., рокситромицина-0,3 г., мидекамицина-0,8 г., азитромицина 1,0 г однократно. Тест проводили до назначения препаратов, на 5, 10 дни приема, через 1 и 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.

Все полученные данные были обработаны статистически на компьютере Pentium 150 с использованием программы Excel 7,0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных хроматингетерогенного теста семенной жидкости свидетельствует о том, что средний показатель у лиц из группы интактного контроля (здоровых обследуемых) по содержанию дефектных сперматозоидов составлял  $(21,8 \pm 3,5)\%$ . Больные с указанной патологией имели средний уровень генеративных клеток с денатурированной ДНК до начала терапии, равный  $(26,7 \pm 5,7)\%$ .

Таблица 1

Показатели хроматингетерогенного теста (ХГТ) во время и после окончания лечения урогенитального хламидиоза макролидами (n=60)

Лекарственные средства	Показатель ХГТ до приема препарата	Показатель ХГТ на 5 день приема п-та	Показатель ХГТ ч/з 1 месяц после лечения	Показатель ХГТ ч/з 3 месяца после лечения	Показатель ХГТ ч/з 6 месяцев после лечения
Эритромицин (n=12)	$24,3 \pm 1,6$	$38,2 \pm 1,5$	$33,4 \pm 2,3$	$30,1 \pm 1,2$	$27,3 \pm 1,5$
Рокситромицин (n=12)	$28,6 \pm 2,4$	$34,1 \pm 2,3$	$32,5 \pm 2,4$	$30,4 \pm 2,6$	$27,5 \pm 2,5$
Кларитромицин (n=12)	$27,1 \pm 1,8$	$32,7 \pm 3,3$	$31,1 \pm 1,6$	$28,3 \pm 1,7$	$26,2 \pm 2,1$
Мидекамицин (n=12)	$26,8 \pm 2,3$	$32,4 \pm 2,6$	$29,9 \pm 4,2$	$28,6 \pm 3,2$	$27,5 \pm 3,5$
Азитромицин (n=12)	$25,3 \pm 1,2$	$31,8 \pm 2,1$	$29,3 \pm 2,3$	$27,8 \pm 3,5$	$27,9 \pm 3,8$

Результаты исследований представлены в таб. 1.

К 5 дню проводимой терапии показатель сперматозоидов с денатурированной ДНК у лиц, принимавших эритромицин составлял –  $(38,5 \pm 1,5)\%$ , у пациентов, принимающих рокситромицин –  $(34,1 \pm 2,3)\%$  у леченных кларитромицином –  $(32,7 \pm 3,3)\%$ , мидекамицином –  $(32,4 \pm 2,6)\%$ , азитромицином –  $(31,8 \pm 2,1)\%$ . Полученные данные указывают на то, что на 5 день лечения макролидами (в период их максимальной химиотерапевтической ак-

тивности) не происходило существенного изменения состояния ДНК головок сперматозоидов. Допустимая норма деградированных форм - 30% [3].

Через 1 месяц после окончания приема эритромицина процент деградированных сперматозоидов был равен  $33,4 \pm 2,3\%$ , у пациентов, принимавших рокситромицин  $32,5 \pm 2,4\%$ , кларитромицин -  $31,1 \pm 1,6\%$ , мидекамицин -  $29,9 \pm 4,2\%$ , азитромицин -  $29,3 \pm 2,3\%$ . Спустя 1 месяц

после окончания приема макролидов показатель хроматингетерогенного теста был близок к исходному.

Через три месяца после завершения терапии показатель половых клеток с денатурированной ДНК составлял у лиц, принимавших эритромицин ( $30,1 \pm 1,2$ ), у принимавших рокситромицин ( $30,4 \pm 2,6$ ), кларитромицин ( $28,3 \pm 1,7$ ), мидекамицин ( $28,6 \pm 3,2$ ), азитромицин ( $27,8 \pm 3,5$ ). Через 3 месяца после окончания приема макролидов (после завершения полного цикла сперматогенеза) отклонений в показателях хроматингетерогенного теста не выявлено.

Через 6 месяцев после окончания приема эритромицина процент деградированных ДНК головок сперматозоидов составил ( $27,3 \pm 1,5$ ), у пациентов, применявших рокситромицин ( $27,5 \pm 2,5$ ), кларитромицин ( $26,2 \pm 2,1$ ), мидекамицин ( $27,5 \pm 3,5$ ), азитромицин ( $27,9 \pm 3,8$ ). Показатель хроматингетерогенного теста через 6 месяцев после окончания приема макролидов был в пределах нормы, что подтверждает отсутствие неблагоприятного воздействия на ДНК головок сперматозоидов и в отдаленный период после лечения.

Полученные данные позволяют заключить, что все макролиды характеризуются низким уровнем токсического действия на генеративные клетки мужчин ( $p < 0,05$ ). На 5 день применения всех макролидов показатель ХГТ незначительно превышал допустимый уровень деградированных ДНК, через 1 месяц после лечения показатель данного теста был нормальным при использовании мидекамицина и азитромицина. Через 3 месяца после окончания приема лекарственных средств отклонений от нормы не было. Через 6 месяцев после окончания лечения макролидами показатель ХГТ был в пределах нормы.

### ВЫВОДЫ

Макролиды по данным хроматингетерогенного теста проявляют низкую токсичность в отношении сперматозоидов у пациентов, леченных по поводу хлами-

дийной инфекции нижних отделов урогенитального тракта, что позволяет считать их препаратами выбора для лечения данного заболевания у молодых мужчин, не имеющих детей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П., Шрам Р.Я., Кулешов Н.П. Система оценки химических веществ на мутагенность для человека: Общие принципы, практические реализации и дальнейшие разработки//Генетика, 1975. - N10. - С.157-168.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: «Новая Волна», 2005. - С.807-812.
3. Сексология и андрология. - Под ред. А.Ф.Возиянова и И.И.Горпинченко. - Киев: Абрис, 1997. - С.713-714.
4. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. - М.: ВИНТИ, 1992. - 161 с.
5. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. - Нижний Новгород: Издательство НГМА, Москва: Медицинская книга, 2001. - 127 с.

### SUMMARY

A.G.Zacharenko

#### THE CHARACTERISTIC OF HUMAN GENERATIVE CELLS DNA STATE DURING TREATMENT OF CHAMIDIASIS WITH MACROLIDES

In view of actuality of infertility problem the investigation of parameters of chromotinget-erogenous test in gnerative male cells under the treatment with average therapeutic doses of several macrolide antibiotics was conducted. The test used is based on property of fluorochrome-akredine-orange dyestuff to produce yellow-orang-red staining upon binding to denatured DNA and green staining with normal one.

The analysis showed that macrolides investigated are characterized by low level of toxic action onreproductive cells ( $p < 0.05$ ) and could be recommended as therapy of choice for treatment of chlamidiasis in still childless males.

\*\*\*\*\*